



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I342210B1

(45)公告日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：093118235

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/16 (2006.01)

(30)優先權：2003/06/26 以色列 156669

(71)申請人：鈕睿製藥(1991)有限公司(以色列) NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：納娃 吉沙珀 ZISAPEL, NAVA (IL)；莫榭 勞敦 LAUDON, MOSHE (IL)；德活拉 戴利 DAILY, DVORAH (IL)

(74)代理人：王盛發

(56)參考文獻：

GB 1334884A

US 4816489A

Gari Gellerman et al: "The Biomimetic Synthesis of Marine Alkaloid Related Pyrido- and Pyrrolo[2,3,4-kl]acridines" TETROHEDRON, vol. 50, no. 45, pages 12959-12972, 1994.

Byoungcho Moon et al: "Structure and Bioactivity of Erebusinone, a Pigment from the Antarctic Sponge Isodictya erinacea" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 46, pages 9057-9062, 2000.

Yoshinori Joh: "Synthesis of 5-Hydroxykynuramine Hydrochloride (Mausamine)" THE JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 58, no. 3, pages 248-250, 1965.

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 24 頁

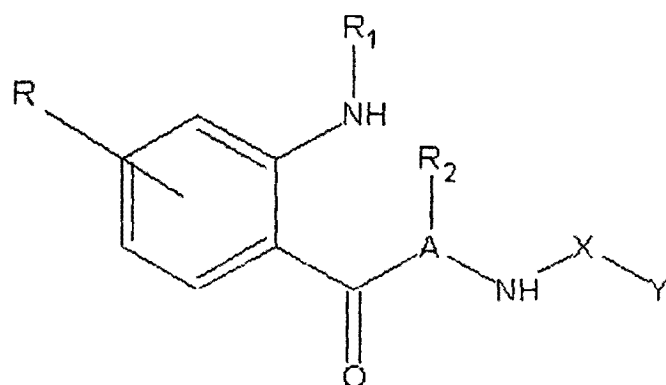
(54)名稱

2-胺基苯甲醯基衍生物

2-AMINOBENZOYL DERIVATIVES

(57)摘要

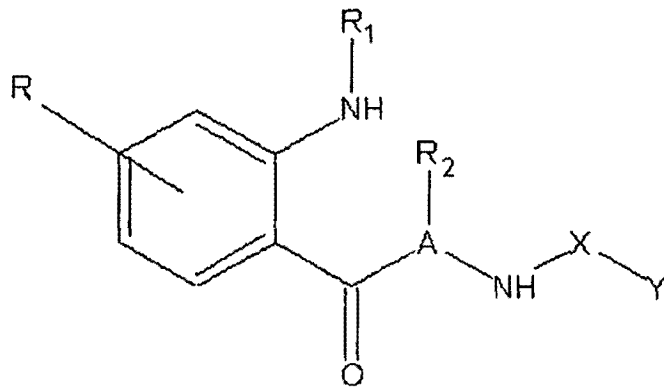
本發明係有關具有式(I)之化合物，及含有彼等的藥學調配物，式中的符號具有所載明之值。



(I)

此等化合物可用來治療或預防多種生理狀況。

The invention relates to compounds having the formula (I), and pharmaceutical formulations containing them, where the symbols have specified values.



(I)

These compounds are useful for treating or preventing various physiological conditions.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎 2-胺基苯甲醯基衍生物，含有彼等的藥學調配物，與該等化合物在治療或預防多種疾病所用醫藥品的製造中之用途。

【先前技術】

本發明係概括地有關新穎化合物，彼等在治療中的用途，及含有彼等的藥學調配物。

胺基酸色胺酸會在生物體內透過"犬尿胺酸途徑(kynurenine pathway)"生物地轉化(Beadle, G. W., Mitchell, H. K., and Nyc, J. F., Proc. Nat. Acad. SC., 33, 155 (1948); 參閱 Charles Heidelberger, Mary E. Gullberg, Agnes Fay Morgan, and Samuel Lepkovsky TRYPTOPHAN METABOLISM. I. CONCERNING THE MECHANISM OF THE MAMMALIAN CONVERSION OF TRYPTOPHAN INTO KYNURENINE, KYNURENIC ACID, AND NICOTINIC ACID. J. Biol. Chem. (1949) 179: 143-150)。所有食物色胺酸中超過 95%會代謝成為犬尿胺酸 (Wolf, H. - Studies on tryptophan metabolism in man. Scand J Clin Lab Invest 136(suppl.): 1-186, 1974)。於周圍組織，特別是肝內，色胺酸的吲哚環會被色胺酸二加氧酶 (tryptophan dioxygenase)或吲哚胺 2,3-二加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase)任一者所改質，導致甲醯基犬尿胺酸的形成。之後，犬尿胺酸甲醯基轉移酶(kynurenine formylase)迅速將甲醯基犬尿胺酸轉化

成 L-犬尿胺酸，其為犬尿胺酸途徑的關鍵化合物 (W. Eugene Knox and Alan H. Mehler THE CONVERSION OF TRYPTOPHAN TO KYNURENINE IN LIVER. I. THE COUPLED TRYPTOPHAN PEROXIDASE-OXIDASE SYSTEM FORMING FORMYL KYNURENINE J. Biol. Chem. (1950) 187: 419-430)。L-犬尿胺酸係以低濃度存在於血液、腦和周圍器官之中且其可以透過大型中性胺基酸載體容易地穿過血-腦障壁(the blood-brain barrier)。L-犬尿胺酸於哺乳動物組織內係由三種不同的酵素予以新陳代謝：犬尿胺酸 3-羥化酶(kynurenine 3-hydroxylase)，其形成 3-羥基犬尿胺酸(3-hydroxy-kynurenine) (3-HK)；犬尿胺酸酶(kynureninase)，其形成鄰胺基苯甲酸(anthranilic acid)；與犬尿胺酸胺基轉移酶(kynurenine aminotransferase) (KAT)，其促成犬尿喹啉酸(kynurenic acid)之形成。3-HK 會由相同的 KAT 代謝而產生黃尿酸(xanthurenic acid)，為該途徑中一種在新陳代謝上惰性之副產物；或由犬尿胺酸酶代謝而得 3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid)，其於最終會轉化成為吡啶-2,3-二羧酸(quinolinic acid)。最後，吡啶-2,3-二羧酸為吡啶-2,3-二羧酸磷酸核糖基轉移酶(quinolinic acid phosphoribosyltransferase)所代謝而產生菸鹼酸單核苷酸(nicotinic acid mononucleotide)，及隨後的降解產物包括終端產物 NAD^+ 。

犬尿胺酸、3-羥基犬尿胺酸和吡啶-2,3-二羧酸都是此分解代謝級聯(catabolic cascade)的神經活性中間產物。3-

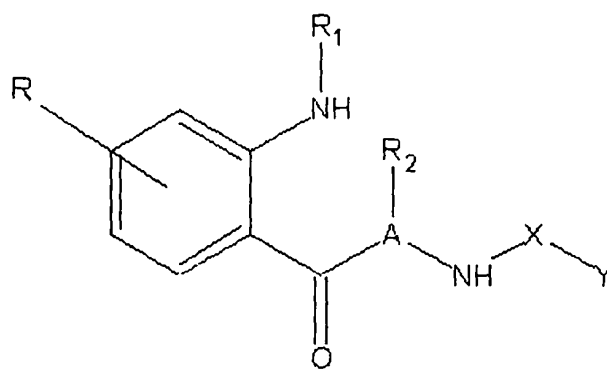
經基犬尿胺酸為一種自由基產生劑，其業經證明會引起細胞凋亡(apoptosis)的誘導、興奮性毒性(excitotoxicity)的增強、白內障形成、神經變性疾病、中風、創傷性受傷、神經病毒性疾病和神經發炎。吡啶-2,3-二羧酸為一種 N-甲基-D-天冬胺酸(N-methyl-D-aspartate) (NMDA)受體激動劑和自由基產生劑，且因此其可能引起興奮性毒性、神經變性疾病、中風、創傷性腦受傷、癲癇、腦型瘡、周產期低氧血症(perinatal hypoxia)、神經病毒性疾病和神經發炎。內源性吡啶-2,3-二羧酸可能導致 NMDA 受體活化而促進興奮性毒性和神經毒性而導致由 NMDA 受體所媒介的生理學和病理學程序。於三種神經活性犬尿胺酸中，犬尿喹啉酸(KYNA)已經在最近受到最大的注意。二十年前首先被述及為神經抑制性化合物，KYNA，於非生理的高濃度之下，為一種離子移變性穀胺酸受體(ionotropic glutamate receptors)的廣效性拮抗劑。高濃度的 KYNA 為抗痙攣劑且可提供對興奮性毒性傷害的優良保護作用。於遠較為低的濃度之下，KYNA 可作為 NMDA 受體的甘胺酸共激動性部位之競爭性阻斷劑且可作為 $\alpha 7$ 菸鹼酸乙醯膽鹼受體的非競爭性抑制劑。從 KYNA 對此兩種 Ca^{2+} -可穿透性受體的親和度係在人類腦內的 KYNA 含量範圍內且相當地接近齧齒動物腦的(較低)KYNA 含量之事實可推測出在穀胺酸能性(glutamatergic)和膽鹼能性(cholinergic)神經傳遞中的生理功能。對於此種作用的直接支持也已經有提供者，例如，經由在大鼠紋狀體(striatum)內的活體內(in vivo)研究所提出

者，其中 KYNA 含量的減低會增進對興奮性毒性傷害的易傷性且，相反地，將 KYNA 輕微增多會抑制穀胺酸的釋放 (Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. J Pharmacol Exp Ther. 2002 : 303:1-10)。

由於犬尿胺酸業經推測不僅會參與神經變性失調症和發作性失調症，而且也在大多數於病因學上各異的 CNS 疾病中扮有其角色，因此調制彼等的形成具有其重要性。我們提出本文所說明的 2-胺基苯甲醯基衍生物(似-犬尿胺酸化合物)，其可以用於此種治療性介入之中。所推出的作用機制可為，但是不限於，抑制犬尿胺酸途徑中的酵素，及/或抑制中間化合物，及/或抑制自由基形成。

【發明內容】

本發明係有關具有式(I)的化合物：



(I)

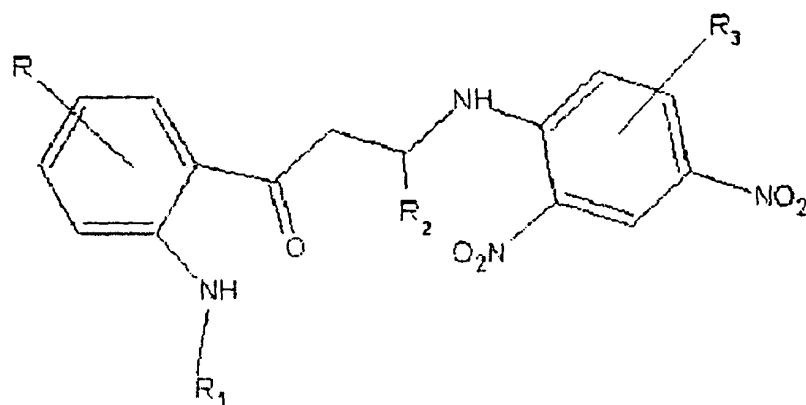
及其立體異構物和藥學上可接受的鹽，其中：

A 為 C₁₋₆ 伸烷基；R, R₁ 和 R₂ 獨立地為氫、鹵基、鹵烷基、芳基、雜環基、雜芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、羥基烷基、硝基、胺基、氰基、

氰胺基、胍基、脒基、醯胺基、羥基、硫醇基、醯氧基、
 疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷硫醇基；
 X 為 $>C_{1-6}$ 伸烷基、 $>C=O$ 或 $>C=S$ 或單一鍵；且 Y 為氫、鹵
 基、鹵烷基、芳基、雜環基、雜芳基、烷基、烯基、炔基、
 芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、羥基烷基、硝基、胺基、
 氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯胺基、羥基、硫醇基、醯
 氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷硫
 醇基、苯乙烯基、該苯乙烯基可在環上含有多達 4 個獨立
 地選自下列之中的取代基：鹵基、鹵烷基、芳基、雜環基、
 雜芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基
 炔基、羥基烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒
 基、醯胺基、羥基、硫醇基、醯氧基、疊氮基、烷氧基、
 S-烷基、烷硫醇基或 $-COQ$ ，此處 Q 為羥基、 C_{1-6} 烷氧基、
 胺基、一- C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、羥基胺基、 C_{1-4}
 烷氧胺基或芳基- C_{1-4} -烷氧基胺基，不過要排除(a)其中同時
 地 X 為 $>C=O$ 、Y 為甲基、A 為 CH_2CH_2 、R 為 5-甲氧基、
 R_1 為 H 或甲醯基且 R_2 為 H 之化合物，與(b)其中部份體
 $-A(R_2)-NH-X-Y$ 為 $-CH_2CH(COQ)-NH_2$ 或 $-CH(\text{鹵烷基})-CH(COQ)-NH_2$ 的化合物。

於對本發明化合物的一般性無影響之下，一亞組
 的本發明較佳化合物(式 II)係由下述事實所界定：R 為氫、
 甲基或甲氧基、 R_1 為氫或甲醯基、 R_2 為氫或羧基、且 R_3
 為氫、鹵基、鹵烷基、芳基、雜環基、雜芳基、烷基、烯
 基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、羥基烷基、

硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯胺基、羥基、硫醇基、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷硫醇基；及其立體異構物和藥學上可接受之鹽。



(II)

另一亞組本發明化合物係由下述事實所定義：於式(I)中，X為2-呋喃基、2-二氫呋喃基、2-四氫呋喃基、或(2-R^o-COO-)苯基、其中任何一者可含有1-2個選自下列之中的取代基：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、硝基且Y為氫或苯乙烯基，該苯乙烯基的環上含有多達兩個獨立地選自下列之中的取代基：鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、硝基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、或芳基-C₁₋₄烷氧基；及其立體異構物和藥學上可接受之鹽。

本發明在其範圍內也包括藥學調配物，其含有作為活性物質的一治療有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽以及式(I)所涵蓋的任何可能的異構物，或異構物的混合物，組合著一或多種藥學上可接受的稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑、賦形劑和載劑，特別是在藥學或獸醫學調配物中習用者。本發明藥學調配物可經調適以供給

人類及/或動物投服所用。

式(I)化合物可用來治療及/或預防，及/或減低與中風、絕血、CNS 創傷、低糖血症和手術相關聯的神經元損害；CNS 失調症，包括神經變性疾病例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、亨丁頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、和唐氏徵候群(Down's syndrome)；以及治療或預防興奮性胺基酸過度刺激的不良後果；精神失調症，例如睡眠失調症、癲癇和其他痙攣失調症；焦慮；精神性疾病；精神病；老年癡呆症；多梗塞性癡呆症；長年疼痛(痛覺缺失(analgesia))；青光眼；CMV 視網膜炎；尿失禁；與誘導性麻醉；以及增強認識力，與防止鴉片耐受性和脫癮徵狀(withdrawal symptoms)。

作為可以經由投服本發明化合物獲得治療的目前所涵蓋的狀況之進一步詳細說明解釋，此等狀況包括陽萎陽萎，心血管失調症包括高血壓，預防血液凝結、抗炎、神經病、生物壽命相關的失調症例如時差，二十四小時週期睡眠失調症例如延緩睡眠徵候群，轉換工作問題，和季節相關性失調症，例如季節性情感性失調症(SAD)；內分泌徵狀，例如避孕和不育症、早熟症(precocious puberty)，經前徵候群，高泌乳素血症(hyperprolactinemia)，與生長激素缺乏症；贅生性疾病(neoplastic disease)，包括癌症和其他增生性疾病(良性與腫瘤前態生長)；免疫系統失調症包括AIDS；與老邁相關的狀況；眼科學疾病；叢集性頭痛(cluster

headache), 偏頭痛; 皮膚保護, 糖尿病穩定化與體重增加失調症(瘦素(leptin), 肥胖症); 以及作為動物養育的助劑, 例如生育, 發育期, 毛皮顏色的調節。

【發明之詳細說明】

於對本發明化合物的一般性無影響之下, 除了上面已經提及的諸亞組之外, 另一亞組的本發明較佳化合物係由下述事實所界定: 於式(I)中, X 為 2,4-二硝基苯基, A 為 CH_2CH_2 或 CH_2CHCOOH 且 R_2 和 Y 各為氫。

另一亞組的本發明較佳化合物係由下述事實所界定: 於式(I)中, R_2 為氫且有至少一種下列諸條件, 亦即: R 為 5-甲氧基; 及/或 A 為 CH_2CH_2 或 CH_2CHCOOH , 且於此兩亞組之中, R_1 較佳者也為氫。於本發明化合物中 X 和 Y 的範例組合, 特別是 $\text{R}_1=\text{H}$ 的情況中者, 為下面所述者:

X 為 $-\text{CO}-$ 且 Y 為 2-呋喃基; 或

X 為 $-\text{CO}-$ 且 Y 為 2-四氫呋喃基; 或

X 為 $-\text{CH}_2-$ 且 Y 為 2-四氫呋喃基; 或

X 為 且 Y 為 2-乙醯氧基苯基; 或

X 為 $-\text{CO}-$ 且 Y 為 3,4-二羥基苯乙烯基或 3,4-二羥基肉桂醯氧基。

本發明也在其範圍之內包括藥學調配物, 其含有作為活性物質的一治療有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽以及式(I)所涵蓋的任何可能的異構物, 或異構物的混合物, 伴隨著一或多種藥學上可接受的稀釋劑、防腐

劑、增溶劑、乳化劑、佐劑、賦形劑和載劑，特別是在藥學或獸醫學調配物中習用者。本發明藥學調配物可經調適以供給人類及/或動物投服所用。

根據本發明的藥學調配物較佳者具有至少一種下列特性之特徵：

(i)其可經調適以供經口、經直腸、非經腸、透頰、肺內(例如經由吸入)或透皮投服所用；

(ii)其係呈單位劑型，每一單位劑量包括在0.0025-1000 毫克範圍內的該至少一種成員之量；

(iii)其為一種控制釋放型調配物，其中該至少一種成員係以一種預定的控制速率釋放出。

用於經口投服之時，該藥學調配物可以採用例如錠劑、膠囊、乳液、溶液、糖漿或懸浮液之形式。用於非經腸投服之時，該調配物可以採用例如針藥劑，或者在水性或油性媒劑內的懸浮液、溶液或乳液之形式。對於懸浮劑、安定劑及/或分散劑之需求當然係考慮到活性化合物所具在特別具體實例中所使用的媒劑內之溶解度或其他點之事實。該調配物可以加添地含有例如生理相容性防腐劑和抗氧化劑。於局部應用所用的調配物，例如軟膏、洗液或糊劑之中，可以將活性成分與習用的油質性或乳化性賦形劑混合。

該藥學調配物也可以用含有習用的栓藥基質例如可可豆脂或其他甘油脂肪酸酯的栓藥形式使用。或者，可以將調配物製成貯積形式(depot form)來使用，其可在一段

預先選定的時間內於體內將活性調配物慢慢地釋放出來，再者，本發明化合物可以經由使用透頰、肺內或透皮輸送系統來投服。

此外，式 I 化合物及彼等的鹽與其他活性成分，尤其是其他的神經安定劑，胸腺安定劑(thymoleptics)、解焦劑(anxiolitics)、鎮靜劑、止痛劑、抗帕金森氏症劑(多巴胺能和非多巴胺能藥物)或類似者，也落於本發明範圍之內。

本發明式化合物可用來治療及/或預防，及/或減低與中風、絕血、CNS 創傷、低糖血症和手術相關聯的神經元損害；CNS 失調症，包括神經變性疾病例如阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化、亨丁頓氏病、帕金森氏症、和唐氏徵候群；治療或預防興奮性胺基酸過度刺激的不良後果；精神失調症，例如睡眠失調症、癲癇和其他痙攣失調症；焦慮；精神性疾病；精神病；老年癡呆症；多梗塞性癡呆症；長年疼痛(痛覺缺失)；青光眼；CMV 視網膜炎；尿失禁；與誘導性麻醉；以及增強認識力，與防止鴉片耐受性和脫癮徵狀。

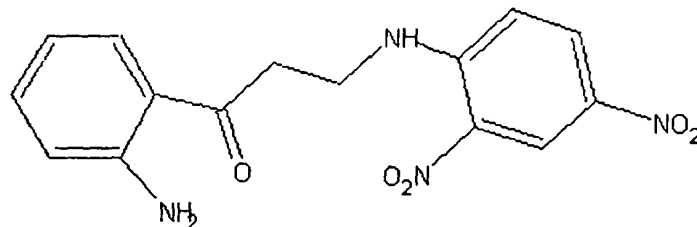
作為可以經由投服本發明化合物獲得治療的目前所涵蓋的狀況之進一步詳細說明解釋，此等狀況包括陽萎陽萎，心血管失調症包括高血壓，預防血液凝結、抗炎、神經病、生物壽命相關的失調症例如時差，二十四小時週期睡眠失調症例如延緩睡眠徵候群，轉換工作問題，和季節相關性失調症，例如季節性情感性失調症(SAD)；內分泌徵狀，例如避孕和不育症、早熟症(precocious puberty)，經

前徵候群，高泌乳素血症(hyperprolactinemia)，與生長激素缺乏症；贅生性疾病(neoplastic disease)，包括癌症和其他增生性疾病(良性與腫瘤前態生長)；免疫系統失調症包括 AIDS；與老邁相關的狀況；眼科學疾病；叢集性頭痛(cluster headache)，偏頭痛；皮膚保護，糖尿病穩定化與體重增加失調症(瘦素(leptin)，肥胖症)；以及作為動物養育的助劑，例如生育，發育期，毛皮顏色的調節。

本發明要用下面的實施例於以闡明。要了解者，下面諸實施例僅為示範說明用且無意於任何方面限制本發明的範圍。

【實施方式】

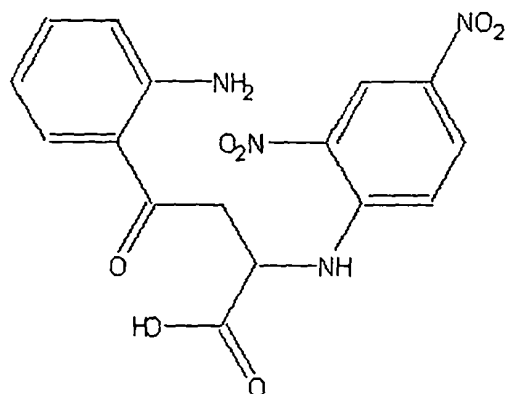
實施例 1：2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺。



將犬尿胺·2HBr (Kynuramine, 2HBr) (125 毫克)溶解於裝在 50 立方厘米(cc)燒瓶中的 5 立方厘米絕對酒精之中。然後加入 71 毫克 2,4-二硝基氟苯在 5 立方厘米 EtOH 中的溶液(形成一透明黃色溶液)。於 5 分鐘之後，將 2 立方厘米 10% NaHCO₃ 溶液逐滴導到燒瓶內。將反應物置於室溫下整個晚上。於次日早上，將所形成的淡黃色沉澱物過濾，用水和乙醇洗滌且在超高真空(UHV)下乾燥而得 80 毫克的

產物(約 63%產率)。

實施例 2: 3-(2-胺基苯甲醯基)-2-(2,4-二硝基苯胺基)丙酸



將 L-犬尿胺酸 (125 毫克)溶解於裝在 50 立方厘米燒瓶中的 5 立方厘米絕對酒精之中。然後加入 71 毫克 2,4-二硝基氟苯在 5 立方厘米 EtOH 中的溶液(形成一透明黃色溶液)。於 5 分鐘之後，將 2 立方厘米 10%NaHCO₃ 溶液逐滴導到燒瓶內。將反應物置於室溫下整個晚上。於次日早上，將所形成的淡黃色沉澱物過濾，用水和乙醇洗滌且在超高真空(UHV)下乾燥而得 80 毫克的產物(約 71%產率)。

本發明也包括式(I)化合物的藥學上可接受之鹽類，以及式(I)所涵蓋的可能異構物，包括分開地與摻合物中者。

【本發明化合物的生物學檢驗】

實驗 1：

使用 MPTP-處理過的小鼠於有/無亞底限劑量(subthreshold dosage)的 L-多巴(L-Dopa)之下進行抗-帕金森氏症活性之評定

動物：使用六個月大，體重 22-25 克的雄 C57 BL/6 小鼠。於送到實驗室之後，使小鼠在一有控制溫度($21\pm 1^{\circ}\text{C}$)與固定照光-黑暗時間表(12 小時開/12 小時關，於 06.00 時與 18.00 時之間照光)的房間內馴養兩星期。於該段期間內都保持自由取用食物和水。將彼等分 12 隻一組地關在一起且只有在照光時間內(08.00-15.00 時)才試驗。所有試驗都是在正常照光房間內實施。每一試驗小室(亦即活性試驗籠子)都是放置在有 12 厘米厚度的牆壁和前板且具有減弱照光之隔音木質箱內。

行為測量與裝置：使用一種自動化裝置來測量 MPTP 和對照組小鼠的自然及/或藥物誘導運動活性，該裝置包括 Macrolon 製的嚙齒動物試驗籠子(40 x 25 x 15 厘米)，每一個都放置在兩系列的紅外光束之內(不同的高度，一系列為低者，另一系列為高者，比 1 厘米深度的鋸屑表面分別高出 2 厘米和 8 厘米)。測量下列參數：LOCOMOTION(移動)，使用低格紅外光束測量。只有在小鼠於水平面上，繞著試驗籠子行走時才記錄下計數。後腿直立(REARING)係於整段時間內，在至少有一高位光束被中斷時登記，亦即，所登記的計數次數係正比於後腿直立所花的時間之量。總活動(TOTAL ACTIVITY)係用一與試驗籠子固定地接觸之感測器（類似於安裝在有一平衡錘(counterweight)的桿子上的留聲機針頭(gramophone needle)之唱頭(pick-up)) 測量的。該感測器可記錄從試驗籠子接收到的所有類型之振動例如經由移動和後腿直立兩者以及搖

動、顫動、搔抓和整理所產生的振動。

行為測量(移動、後腿直立與總活動)：在 MPTP 注射(2×40 毫克/千克，皮下注射(s.c.)，24 小時間隔)12 天之後，用 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺 (0.3、1、3、0 毫克/千克) 或媒劑(10% DMSO, 1% CMC)經腹膜內(i.p)注射小鼠且於其後立即放置於活動試驗小室之內並且監測比等的運動行為 60 分鐘。於 60 分鐘之後，用 5 毫克/千克 L-多巴(Dopa)皮下注射(s.c)小鼠且接著將小鼠重放於試驗小室之內且再維持活動測量 240 分鐘。每一劑分隔兩天，從最低劑量起始。

表 1 呈現出有用亞底限劑量的 L-多巴投服過且用 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺或媒劑投服過的 MPTP-處理小鼠與對照小鼠所得平均($\pm$ 標準偏差)移動、後腿直立和總活動之計數。星號(*)表出 1%的有效水平 (Tukey HSD 試驗)。

處理	移動	後腿直立	總活動
媒劑	1000±145	920±181	10937±2812
MPTP+媒劑	200±90	225±72	4530±937
MPTP+0.3 毫克/仟克 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺	273±64	290±73	5160±1093
MPTP+1 毫克/仟克 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺	473±108*	582±145*	6250±625*
MPTP+3 毫克/仟克 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺	510±107*	731±110*	6563±781*
MPTP+10 毫克/仟克 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺	470±110*	619±102*	6250±625*

相對於 MPTP-處理媒劑小鼠，在 L-多巴之前的頭 60 分鐘，任何劑量的 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺都沒有效應。不過，在與亞底限劑量的 L-多巴一起投服之時，2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺明顯地改善所有三種參數。相對於 MPTP-處理媒劑小鼠，2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺 (1、3 或 10 毫克/仟克) 都可明顯地改善 MPTP-處理小鼠的移動、後腿直立和總活動。

給媒劑對照動物投服 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺對於任何變數都沒有影響。

實驗 2：

在新鮮離析出的大鼠海馬區神經元內的 NMDA-活化電流之電生理學鑑定。

海馬區神經元之離析：將 Wistar 大鼠(12-14 天大者)於沒有麻醉之下斷頭並取出海馬區。將其用人工切成片(0.2-0.4 毫米)，置於含有下列的溶液內(mM)：150 NaCl；5 KCl；1.25 NaH_2PO_4 ；2 CaCl_2 ；2 MgCl_2 ；26 NaHCO_3 ；20 葡萄糖。將該等切片置於此溶液內在室溫下預溫浸 30 分鐘。在含有 0.4 毫克/毫升得自米麴菌(*Aspergillus oryzae*)的蛋白酶，具有較低 CA^{2+} 濃度(0.5 mM)的相同溶液內進行酵素處理。在酵素溶液內的該溫浸係在 32°C 下 10 分鐘內進行。隨後將該等切片保持於含有正常 CA^{2+} 濃度的無酵素溶液內且於 6-8 小時之內用來取得神經元。於整個程序中，都使用 95% O_2 和 5% CO_2 氣體混合物將溶液連續地飽和以維持在 pH 7.4。要將細胞解離時，係將切片轉移到含有下列的細胞外溶液之內(mM)：150 NaCl；5 KCl；2 CaCl_2 ；10 N-2-羥基乙基六氫吡井-N'-2-乙烷磺酸 (Hepes)；pH 係使用 NaOH 調整到 7.4。以振動解離法(vibrodissociation method)從海馬區切片的 CA 區和 CA3 區離析出單細胞。彼等具有 10-15 微米之直徑且保有一小部份的樹突(dendritic tree)。於離析之後，彼等通常適合於用來記錄 1-2 小時。

食鹽水和化學品：細胞外溶液的含量為如下所列者(單位 mM)：130 NaCl、5 KCl、2 CaCl_2 、20 N-2-羥基乙基六氫吡井-N'-2-乙烷磺酸(Hepes)；0.1 μM TTX、10 μM 甘胺酸、300 mM l-天冬胺酸；pH 係使用 NaOH 調整到 7.4。

細胞內溶液的含量為如下所列者(單位 mM)：110 CSF、20 Tris-HCl (pH = 7.2)。L-天冬胺酸和甘胺酸溶液係在實驗當天製備的。

試驗用物質 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺係經溶解在 DMSO 之中。

電流記錄與數據分析：使用"跳動桌(jumping table)"設備 (Pharma Robot, Kiev) 以快速"濃度夾"法 ("concentration clamp" method) 施加含有藥物的溶液。電流係經於整個細胞組態中使用膜片箝制技術(patch clamp technique)記錄的。電流的記錄係使用 EPC-7 L/M 膜片箝制放大器(patch-clamp amplifier)實施的。

NMDA-活化電流：電流係在 3kHz 過濾(三極有源 Bessel 濾波器)對 NMDA 活化電流以 $6000\mu\text{s}$ 每點的速率數位地採樣。NMDA-誘發的透膜電流係在對照溶液和試驗溶液中含有 $10\mu\text{M}$ 甘胺酸和 $300\mu\text{M}$ L-天冬胺酸的存在中測量的。電流係在將電位保持於 -70mV 之下記錄的。

計算：於不同物質濃度下的電流之抑制係對至少 4 個電池予以平均。物質的影響係測量成平均比例 I/I_0 ，此處 I 為在物質的作用下之電流且 I_0 為對照條件下的電流。S.D. 表標準偏差。

$10\mu\text{M}$ 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-2,4-二硝基苯基乙胺對於 NMDA-活化電流的作用：

	個別電池： I/I ₀				
2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺 10 μM	1	2	3	平均值	±SD
	92,77	77,15	80,17	83,36	8,28

此實驗揭露出 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺對於 NMDA 受體具有阻斷活性。

【圖式簡單說明】

無圖式

【主要元件符號說明】

無

公告本

年 月 日 修(東)正本 整本
 100. 1. 21
 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93118235

※ 申請日：93.6.24

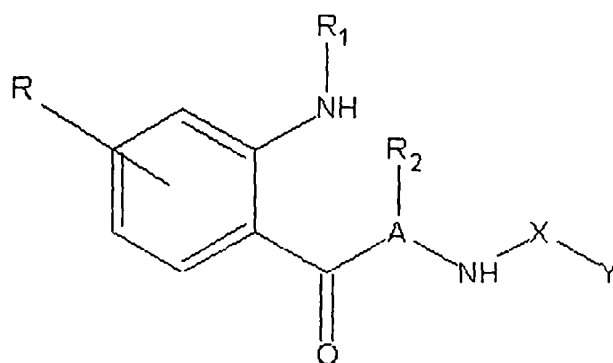
※IPC 分類：A61K 31/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-胺基苯甲醯基衍生物/2-AMINOBENZOYL DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係有關具有式(I)之化合物，及含有彼等的藥學調配物，式中的符號具有所載明之值。

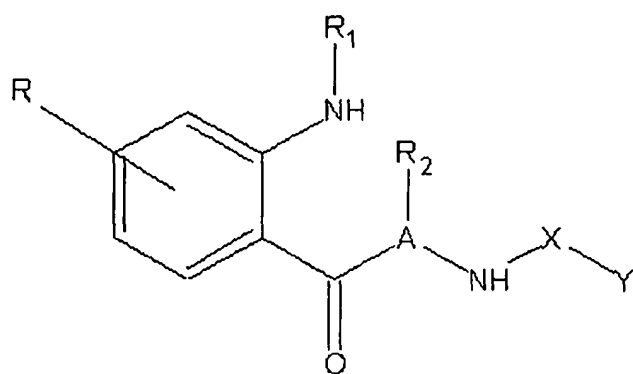


(I)

此等化合物可用來治療或預防多種生理狀況。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds having the formula (I), and pharmaceutical formulations containing them, where the symbols have specified values.



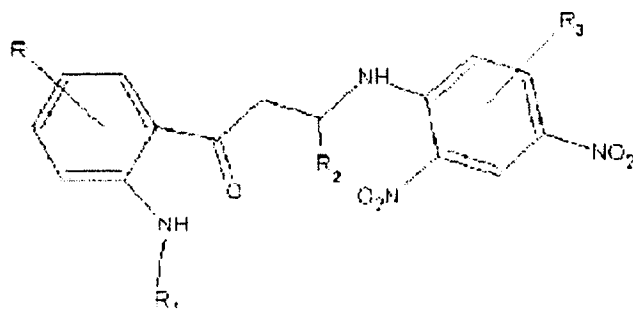
(I)

These compounds are useful for treating or preventing various physiological conditions.

七、申請專利範圍：

公告本

1. 一種具有式(II)的化合物：



(II)

其中 R 為氫、甲基或甲氧基， R_1 為氫或甲醯基， R_2 為氫或羧基，且 R_3 為氫、鹵基、鹵烷基、芳基、雜環基、雜芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、羥基烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯胺基、羥基、硫醇基、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羧基醯胺基、S-烷基或烷硫醇基；及其立體異構物和藥學上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述化合物，其為 3-(2-胺基苯甲醯基)-2-(2,4-二硝基苯胺基)丙酸，及其立體異構物和藥學上可接受之鹽。
3. 根據申請專利範圍第 1 項所述化合物，其為 2-(2-胺基苯甲醯基)-N-(2,4-二硝基苯基)乙胺，及其立體異構物和藥學上可接受之鹽。
4. 一種藥學調配物，其含有一治療有效量之至少一種根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項任一項所述化合物，及其立體異構物和藥學上可接受之鹽組合著至少一種選自下

列之中的藥學上可接受的成分：稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑、賦形劑和載劑。

5.根據申請專利範圍第 4 項之藥學調配物，其具有至少一種下列特性之特徵：

(i)其可經調適以供經口、經直腸、非經腸、透頰內、肺內或透皮投服所用；

(ii)其係呈單位劑型，每一單位劑量包括在 0.0025-1000 毫克範圍內的該至少一種成員之量；

(iii)其為一種控制釋放型調配物，其中該至少一種化合物係以一種預定的控制速率釋放出；

(iv)其加添地包括至少一種選自下列之中的已知治療活性成分：神經安定劑，胸腺安定劑(thymoleptics)、解焦劑(anxiolitics)、鎮靜劑、止痛劑、抗帕金森氏症劑。

6.一種根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項任一項所述化合物，及其立體異構物和藥學上可接受之鹽，作為製造用於治療或預防帕金森氏症的藥學調配物之用途。

7.一種根據申請專利範圍第 4 項或第 5 項所述藥學調配物作為製造用於治療或預防帕金森氏症的醫藥品之用途。

八、圖式：

無

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：
無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：